

CPA. US 4,610,970

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許

⑪ 特 許 公 報 (B2) 平2-

⑫ Int. Cl. 5	識別記号	庁内整理番号	⑬公告 平成24
B 28 C 65/18		6122-4F	
		7365-4F	
// A 61 M 1/02		7180-4C	
		7180-4C	
B 29 L 23:00		4F	

発明の要

⑭発明の名称 無菌接続方法、装置及びシステム

⑮特 願 昭59-120048 ⑯公 開 昭60-3

⑰出 願 昭59(1984)6月13日 ⑱昭60(19

優先権主張 ⑲1983年6月13日⑳米国(US)㉑503657

㉒1984年4月12日㉓米国(US)㉔596324

⑳発 明 者 ダドレイ・ウォルタ アメリカ合衆国デラウェア州19809ウイル

ー・シリル・スペンサ ブレイロード619

㉕出 願 人 イー・アイ・デュボ アメリカ合衆国デラウェア州ウィルミン

ン・デ・ニモアス・ア ストリート1007

㉖ド・カンパニー

㉗代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名

㉘審 査 官 紀 俊 彦

㉙参 考 文 献 米国特許4369779 (US, A)

1

2

# ①特許請求の範囲

1 熱可塑性の端部を閉じたチューブを各チューブの軸線を横切って相互に接合する方法であつて、

- (a) 各チューブの区域を平坦化して各チューブの内壁を接触せしめ、
- (b) 各チューブの前記平坦化された区域をホットカッティング手段を通過せしめ、そして熔融したチューブ端を与え、
- (c) 接続されるべきチューブを相互に整列せしめ、
- (d) 前記チューブの所望の熔融した端部を相互に

間に無菌接続を形成する方法であ

- (a) 平坦化された密接して隣接しな位置に該チューブを保持するに該チューブを取付け、
- (b) 実質的に平坦な表面を有するカッティング手段の縁を、該カッティング手段により該チューブを形成し樹脂が熔融するような速度で、チューブの平坦化した部分を通過せし各チューブの内壁を一時的に相ともに熔融したチューブ端を
- (c) 該チューブを相互に整列せし

3

テイング手段を加熱するようになっている手段と、接合されるべきチューブを受け入れ、保持しそして平坦化するのに適合した取付けブロックの対と、該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックが該チューブを受け入れるのに適合するところで横断するような位置への該ブロックと該カッティング手段との間の運動を与える手段と、接合されるべきチューブの各々の対に対して、2つの異なったチューブ端が相互に整列され且つ相互に向き合う位置に該ブロックを再整列するようになっている手段と、該ブロック及び該カッティング手段を分離する手段と該取付けブロックを相互に押しつける手段とを具備する装置。

4 熱可塑性チューブ間の無菌接続を形成するための装置であつて、カッティング手段と、該カッティング手段を加熱するようになっている手段と、接合されるべきチューブを受け入れ、保持しそして平坦化するのに適合した取付けブロックの対と、第1、第2及び第3位置に該取付けブロックを動かす手段とを具備し、該カッティング手段は該第1の位置において該取付けブロック間にあり、該取付けブロックは、接合されるべきチューブの各々の対に対して相互に向き合っている2つの異なったチューブ端を整列するように該第2の位置において相対的に変位せしめられ、該取付けブロックは該第3の位置において該カッティング手段から分離され、そして該第3の位置にあるとき該取付けブロックを相互に押しつける手段を具備する装置。

5 チューブのセグメントを含む移送ポートを有する透析溶液容器が患者の腹腔から延びているチューブにカップリングされている連続的な歩行患者の腹膜透析のための無菌接続システムであつて、移送チューブ及び患者のチューブを受け入れ、保持しそして平坦化するのに適合した取付けブロックの対と、カッティング手段と、該カッティング手段を加熱するようになっている手段と、該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックが該チューブを受け入れるのに適合しているところで横断するような位置への該ブロックと該カッティング手段との間の運動を与える手段と、得られる接合されるべき2つの異なったチューブ端が相互に整列しそして相互に向き合っている位置に該ブロックを再整列する手段と、該ブロック及び

4

び該カッティング手段を分離する手段と該ブロックを相互に押しつける手段とを具備することにより改良された無菌接続システム。

6 2つの血液バッグを接合するための無菌接続システムであつて、各バッグは接続のために使用され得るチューブを有しそして無菌接続は該チューブを接合することによりなされる無菌接続システムが、接合されるべきチューブを受け入れ、保持しそして平坦化するのに適合した取付けブロックの対と、カッティング手段と、該カッティング手段を加熱するようになっている手段と、該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックが該チューブを受け入れるのに適合したところで横断するような位置への該ブロックと該カッティング手段間の運動を与える手段と、得られる接合されるべき2つの異なったチューブ端が相互に整列されそして相互に向き合っている位置に該ブロックを再整列する手段と、該ブロック及び該カッティング手段を分離する手段と、該ブロックを相互に押しつける手段とを具備することにより改良されている無菌接続システム。

7 第1の排液容器が患者の尿道に埋め込まれたカテーテルから延びている排液チューブに接続されている尿の排液のための無菌接続システムであつて、該無菌接続システムが

(a) 特に無菌接続のためのコネクタのないチューブを有しそしてシールされた遠い方の端部を有する第二排液容器、両容器とも使い捨て可能である、と

(b) 該排液チューブ及び該コネクタのないチューブを受け入れ、保持しそして平坦化するのに適合した取付けブロックの対と、カッティング手段と、該カッティング手段を加熱するようになっている手段と、該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックが該チューブを受け入れるのに適合しているところで横断するような位置への該ブロックと該カッティング手段との間の運動を与える手段と、得られる接合されるべき2つの異なったチューブ端が相互に整列しそして相互に向き合っている位置に該ブロックを再整列する手段と、該ブロック及び該カッティング手段を分離する手段と、該ブロックを相互に押しつける手段とを具備することにより改良された無菌接続システム。

8 シラステイックカテーテルが患者の腹腔内に外科的に埋め込まれている、連続的な歩行を許容する腹膜透析のための再溶接可能なコネクタシステムであつて、(a)該カテーテルと、(b)場合によりスパイクを有するポリ塩化ビニルチューブと、(c)ねじ山つき端部を有する熱可塑性コネクタチューブを具備し、該コネクタチューブは1端で該カテーテルにそして他端で該ポリ塩化ビニルチューブに無菌的に接続されており、(d)1端にスパイクをそして他端にコネクタチューブ部分を有するポリ塩化ビニルチューブを具備し、該コネクタチューブ部分はその遠い方の端部でその材料の融合によりシールされており、(e)該熱可塑性コネクタチューブ及び該熱可塑性コネクタチューブ部分を受け入れ、保持しそして平坦化するようになつてい

15 取付けブロックの対と、(f)カッティング手段と、(g)該カッティング手段を加熱するようになつてい

る手段と、(h)該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックが該熱可塑性コネクタチューブ及び該熱可塑性コネクタチューブ部分を受け入れるのに適合しているところで横断するよう

20 な位置への該ブロックと該カッティング手段間の運動を与える手段と、異なつたコネクタチューブ端が相互に整列しそして向き合つている位置に該

ブロックを再整列させる手段と、該ブロックと該カッティング手段を分離する手段と該ブロックを

25 相互に押しつける手段とを具備することにより改良された再溶接可能なコネクタシステム。

9 連続的な歩行患者の腹膜透析のためのシラステイックカテーテルにおいて、チューブの一端で該シラステイックカテーテルに無菌的に取付けられた熱可塑性コネクタチューブを具備し、該チューブの他端はその材料の融合によりシールされていることにより改良されたシラステイックカテーテル。

10 連続的な歩行患者の腹膜透析のための投与セットであつて、場合により1端でスパイクを有しそして他端で嵌合により熱可塑性コネクタチューブに接続されたポリ塩化ビニルチューブを具備し、該熱可塑性コネクタチューブはその遠い方の

40 端部でその材料の融合によつて無菌的にシールされていることにより改良されている投与セット。

発明の詳細な説明

本発明は2つのチューブ間の無菌接続 (sterile

connection) (無菌ドッキング) を形成するための方法、装置及びシステムに関する。

現在の時点では、1つの容器から他の容器への流体の無菌移送を必要とする多数の医学的方法及び科学的方法がある。最近の商業的使用における

5 唯一の無菌移送システムは容器チューブを予め接合し、次いで全組立体を滅菌すること (sterilizing) を含む。これは融通自在でなく、且つコストがかかる。何故ならば新しい容器を追加することができずそして必要とされる接合される

10 容器の数は最初の充填時には知られていないことが多いからである。

無菌ドッキングを必要とする例は連続的な歩行患者の腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis) (CAPD) の場合である。この方法は、腎臓により普通除去される廃棄生成物を血液から洗う膜拡散セル (membrane diffusion cells) において身体外で血液を透析し、次いで血液を患者に戻すことの代わりを行なう。身体

15 の透析は時間を消費する過程でありそして、成る場合には身体外の物質及び状態にさらすことにより血液の損傷を生じる。CAPDにおいては、患者は使い果した透析物 (spent dialysate) を排出するため及びそれを新しい溶液で代替するためのみに時間を使うことを必要とされる。

CAPD患者は、埋め込まれたカテーテルを経由して患者の腹腔に接続されたチューブを有する。新しい透析溶液のバッグからのチューブは患者のチューブに接続される。新しい透析溶液は

20 バッグから患者の腹腔へ排出され、そこで約3-4時間滞留する。この処理期間中、空のバッグは折りたたまれそして患者によつて携帯され、患者は正常な活動を続けることができる。この処理期間の後、使い果たされた透析物は空のバッグに排出

25 して戻され、次いで該空のバッグは患者のチューブから接続から外される。新しい透析溶液のバッグが次いで患者のチューブに接続され、そしてこの過程が繰返される。透析溶液の新しいバッグへの接続は、たとえ予防手段を講じるとしても、チューブ端の空気中のバクテリア又は他の汚染物にさらす。米国特許第4369770号に開示された発明以前は、マスク、手袋、ガーゼストリップ、及び消毒溶液の使用を含めて精巧な且つコスト

35 40 がかかる予防手段が使用されたにもかかわらず

無菌性を確実にする満足すべき方法は存在しなかった。普通は現在商業的に入手可能な方法では、年に1回又はそれより多く腹膜炎にかかりそしてそれからの癒癒組織が透析を阻害する程度に汚染が起こる。

真に無菌の接続は腹膜炎の発生を最小にすることができよう。たとえば抗生物質、静菌剤又は他の医薬のための他の処理バッグも所望により接続され得る。

無菌接続に対する同様な要求が血液バッグに対してもある。現在では、供血者からの血液は、すべて使用前に接続され且つ滅菌された、1つ又は2つの付随バッグ (satellite bags) に接合されていてよい主バッグ (primary bag) に吸い込まれる。これらの付随バッグは、血液分離成分、たとえば血漿、血小板、処置剤、たとえば塩基、緩衝剤、細胞代謝のための安定剤、他の保存剤、又は細胞復活剤 (rejuvenants) : 又は処置剤もしくは他の汚染物を除去するための洗浄剤を保持するために必要である。実際には、所望されるすべての処理のためのバッグを予め接続することは実行可能ではない。米国特許第4369779号に開示された発明以前は、補足的処理、たとえば新しい保存剤は商業的に許容できる方法によつてはバッグ貯蔵期間中無菌的に加えることはできなかった。更に、未使用の付随バッグの費用を回避するために、かかるバッグの数は限定され、予想された要求に基づいて選ばれる。要求を予測することができないことは大きく在庫品要求を増加しそして血液供給の予定を複雑にする。

最近、分離された血液フラクションの成分の量及び品質の時間分析 (time assay) の如き品質コントロールに非常に限定された利用がなされる。いまの限定された利用に対する主な理由は従来、商業的に利用可能な方法を使用すると、無菌血液ユニットに入れることは血液をバクテリアにさらし、その結果血液は入ったときから24時間以内に使用されることを必要とするということである。故に、貯蔵された血液成分の生存能力 (viability) は補足的処理、たとえば貯蔵期間中保存剤を加えることにより延ばすことはできるけれども、かかる処理は普通は行なわれない。更に、主血液バッグは熱 (スチーム) によつてのみ無菌化され得る凝固防止剤を含有し、従つてすべ

ての予め接続されたバッグも湿式滅菌法、即ちスチーム又はオートクレープ中の熱水によつて滅菌される。より大きい酸素透過性の如き他の理由から好ましいバッグを構成するために他の材料を有用であることは知られているけれども、これらのバッグは可塑性ポリ塩化ビニル (PVC) からつくられている。多くのかかる材料、たとえば酸素透過性ポリエチレンはスチーム滅菌可能ではないので、それらは予め接続されたシステムには現在使用されない。

無菌接続手段は、滅菌性を妥協したり、貯蔵寿命を限定したりすることなく又はもし使用されるとすればどれが使用されるかを知らないですべての湿式滅菌可能な多数のバッグの予めの接続を必要とすることなく、所望される何のような処理でも行なうことを可能とすることである。

1961年12月19日にラルセン (Larsen) に対して発行された米国特許第3013925号は、熱可塑性パイプの2つの接合部を溶接する方法であつて、溶接されるべきパイプの接合部の各端部の内側を斜めに切り (beveled) そしてパイプの端部を、たとえば、加熱されたプレートに対してパイプのその区域 (sections) の端部を押圧することにより加熱し、その後、その区域の端部は、軟化した材料がパイプの外側に流れ且つ溶接されたパイプの内側にビードを実質的に形成することなく溶接が達成されるように相互に押しつけられる。

1962年5月22日ノウレス (Knowles) に対して発行された米国特許第3035631号は可塑性部品を溶接するためのチップを開示している。このチップは2つの対向する端部の各々にナイフエッジを有する。ナイフの1つの端部は厚く、これに対して他の端部は薄い。この特許は、薄い端部が接合部を通過するにつれて、それは溶融した可塑性表面を誘発して一緒に流れるであろうということを述べている。

1964年1月14日にヒックス (Hix) に対して発行された米国特許第3117903号は、溶接の点に厄介な内側リッジを形成することなく熱可塑性パイプを接合する方法を開示している。溶接されるべきパイプの端部を不活性高沸点有機液体の高温度に浸漬して端部を膨脹せしめ (expand) そしてパイプが浴から引き抜かれそして端部が相互に当接されるとき厄介なリッジを形成することなく

パイプの2つの区域の重合体が相互に融合するように外向きにフレアーにする (flare)。

1975年7月29日にウォルドラム (Waldrum) に発行された米国特許第3897296号は、2つの可塑性表面を相互に溶接する方法であつて、該表面を並置し、該可塑性表面の引火点 (flash point) に近い温度に加熱して該表面を液化し、液化された表面の部分を除去してその下の酸化されていない表面を露出し、該酸化されていない表面をただちに相互に当接せしめることより成る方法を開示している。この特許はチューブを切断すること及び無菌ドックを形成することに関しては言及していない。

1976年7月6日ビショップ (Bishop) に対して発行された米国特許第3968195号は、その自由端が該自由端を密封する熱可塑性ダイアフラムを有する2つの硬質チューブ間の無菌接続を形成する方法を開示している。2つのチューブを自由端間の無菌接続が所望される場合には、各硬質チューブの自由端は僅かに間隔を置きながら整列されそして各熱可塑性ダイアフラムは加熱により開かれる。硬質チューブの自由端は次いで接触せしめられ、そして僅かな圧力下に所定位置に保持され、その間熱可塑性材料は冷却しそして固化し、それにより恒久的接続を生成する。この方法は1回しか使用できない端部上の低融点熱可塑性ダイアフラムを有するチューブを必要とし、即ち、同じチューブに対する他の接続はなされ得ない。

1980年6月24日アルキサンダー等 (Alexander et al) に対して発行された米国特許第4209013号は、移送ポートを有する透析溶液容器が患者の腹腔から延びているチューブにカップリングされている連続腹腔透析のための改良された無菌コネクタシステムを開示している。この改良は、移送ポートに取付けるためのその第1区域及び患者のチューブに取付けるための第2の間隔を置いて配置された区域を有する柔軟なハウジングを含む。取付け区域は、移送ポート及び患者のチューブが柔軟なハウジングに取付けられるとき、それらが該ハウジングの内側の範囲内で延びることを可能とするための開口を規定する。柔軟なハウジングは無菌化流体を受け入れるための手段を有し、そして移送ポート及び患者のチューブがハウジング内で滅菌されること及びハウジング内で相互に接続

されることも可能とするように操作可能である。

1980年9月23日にウィリアムス (Williams) に対して発行された米国特許第4223675号は、オートクレーブ処理された液体を有する無菌のオートクレーブ処理できない液体容器を製造するためのシステムであつて、オートクレーブ条件に付されるのに不適當である材料から形成された乾式滅菌されたパッケージを具備し、該乾式滅菌されたパッケージは該パッケージの内側との無菌接続を含み、オートクレーブ処理可能な物質から成るオートクレーブ処理可能なデイスベンサであつて該デイスベンサ内で滅菌された液体を含有するデイスベンサを具備し、該デイスベンサはその内側と無菌連通している最初は閉じた無菌孔を有する無菌コネクタを含み、該パッケージ無菌コネクタ及び該デイスベンサ無菌コネクタは相互に嵌め合い係合 (mating engagement) されている上記システムを開示している。

1980年12月30日にグレッツ等 (Greff et al) に対して発行された米国特許第4242310号は、医薬溶液容器の移送チューブへの第1チューブの接続を可能とするための無菌の接続装置を開示している。この装置は、相互に嵌合する (inter fitting) ようになつていて実質的に閉じた内側容量を与える基部部分及びカバー部分を含むハウジングを具備する。ハウジングは第1チューブを受け入れるための手段及び医薬溶液容器からの移送チューブを受け入れるための手段を含む。該ハウジングは、他のチューブに対してチューブの1つの操作を可能とするための該ハウジング内に位置づけられており且つハウジングの外側から操作可能である手段を支持する。実質的に閉じられた内側容量内でチューブ部分を滅菌するための手段が設けられている。

"An Aseptic Fluid Transfer System for Blood and Blood Components", B.A. Myhre et al., Transfusion, Vol.18, No 5, pp.546-552, Sept-Oct.1978は2つの無菌の流体移送システム (AFTS) ユニットを相互にヒートシールするための方法を開示している。AFTSユニットはカプトン (Katon<sup>®</sup>) フィルム (相対的に高い温度で安定である芳香族ポリイミド樹脂) の層を含む。その1つが平坦であり、その1つが高くなった "H" 形状区域を有するダイの対を、AFTS

はダイの間に配置されている状態で、100psi(平方センチメートル当り $8.9 \times 10^6$ ダイン)の圧力下に相互に合わせる (bring together)。ダイの温度を45秒の期間にわたり200°C (392°F) に上昇させる。ダイを引き抜きそしてダイからAFTSユニットを除去すると、AFTSユニットはAFTSユニット間の開口を取囲むシールによつて相互にヒートシールされる。AFTSユニットを取付けられて、構成された血液バッグはそれにより接合することができる。このシステムは時間がかかりそして1度しか使用できない特定の構成されたユニットを必要とする。

西ドイツ公開公報第2250130号は可塑性部品を溶接することにより接着する方法及び装置を開示している。この方法は、相互に接着されるべき2つの可塑性部品を該2つの部品間に導入された加熱要素に押圧することを特徴とする。加熱要素に隣接する可塑性部品の区域は、非常に短い且つ非常に高い温度作用により表面溶融され、そして熱可塑性部品に対して及ぼされる圧力を保持しながら、加熱要素を可塑性部品から引き抜きそして2つの部品をただちに相互に押圧する。この西ドイツ特許出願は可塑性チューブについて言及しておらず、又2つの閉じた端部のチューブ間の無菌接続をいかになすかについては言及していない。

1983年1月25日にスペンサー (Spencer) に対して発行された米国特許第4369779号は2つの無菌の閉じた端部チューブを無菌的に接続するための方法、装置及びシステムを開示している。この方法は、ホットカッティング手段を各チューブを通過せしめ、そして加熱されたカッティング表面と各チューブの横断面との間に連続した溶融されたシールを同時に形成し、それによりチューブの内側と外側との間のシールを保持し、チューブを相互に整列せしめ、そしてチューブのそれぞれの溶融した端部を相互に接合して該シールを保持しながらチューブ間の接合部を形成することを含む。

この特許は、カッティング手段と、該カッティング手段を加熱するようになっている手段と、接合されるべき2つのチューブを受け入れそして保持するようになっている取付けブロックの対と、該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックがチューブを受け入れるのに適合して

いるところで横断するような位置への該ブロック及び該カッティング手段間の運動を与える手段と、2つの異なるチューブ端が相互に整列されそして相互に向き合っている位置に該ブロックを再整列させるようになっている手段と、該ブロックを相互に押しつけながら該ブロック及び該カッティング手段を分離する手段とを具備する装置を開示する。該特許は接続の期間中チューブの有義な目に見える変形はあるべきではないこと及び確実なドッキングを得るために、接合されるべきチューブは、それらが切断され及び接合されるべき位置における又はその位置の付近の壁面に薄いフィルムより多くの液体を含有してはいけないことを教示している。

この特許の方法を使用する場合には、無菌接続の前にチューブから液体を絞り出す (express) こと又は13-25mm (0.5-1インチ) のエアギャップを有するチューブの部分において無菌接続を少なくとも達成することが必要である。液体を充填されたチューブの無菌接続を与え、それにより汚染物を挿入することなく又は液体の分解を伴うことなく強い接合を達成する無菌ドッキング方法に対する要求がある。適当なエアギャップが存在しないか又は望ましくない場合に特にこのことが言える。チューブ内の流体の完全な封じ込め (total containment) を与えるかかる方法に対する要求もある。

本発明は無菌の閉じた端部のチューブを無菌的に接続する方法、装置及びシステムを提供する。本方法は各チューブの区域 (section) を平坦化して各チューブの内壁を接触せしめること、ホットカッティング手段を各チューブの平坦化した区域を通過せしめ、それにより各チューブの内壁を一時的に相互にシールしそして溶融したチューブ端を与えること、接続されるべきチューブを相互に整列させること、該チューブの所望の溶融した端部を相互に接合して該チューブ間の接合部を形成すること、該接合部を冷却し次いでそれを応力に付して各チューブにおける一時的シールを開き、それにより接合されたチューブ間の流体連通を与えることを含む。該方法は広範に適用可能であるが、液体を充填されたチューブに関して使用される場合には米国特許第4369779号 ('779特許) の方法に対する改良を与える。

本発明の装置は、カッティング手段と、該カッティング手段を加熱するようになっている手段と、接合されるべきチューブを受け入れ、保持しそして平坦化するのに適合した取付けブロックの対と、該カッティング手段が該ブロック間にありそして該ブロックがチューブを保持するのに適合しているところで横断するような位置への該ブロック及び該カッティング手段間の運動を与える手段と、2つの異なつたチューブ端が相互に整列されそして相互に向き合っている位置に該ブロックを再整列させる手段と、該ブロック及び該カッティング手段を分離する手段と該取付けブロックを相互に押しつける手段とを具備する。

本発明においては、接合されるべきチューブは、内壁が出合うように適当な区域で平坦化される。次いでチューブはホットカッティング手段によつて逐次的に又は同時に溶融（メルトスルー）され（melted through）、その際溶融した重合体は生じる溶融したチューブ端を一時的にシールしている。チューブは一時的にシールされるので生育可能な空中に浮んだ又は表面のバクテリアがチューブの何れかの内側への通路を見出すことはできない。チューブは加熱されたカッティング手段が滑り離される（slide away）前文は後に整列するように動かされ、次いで溶融したチューブ端は相互に押されて接合部を形成する。接合部（joint）は短時間冷却され、次いで僅かな応力に付されて各チューブにおける一時的シールを開く。接合部は頑丈であり且つ強くそして多数の追加の接合部を同じチューブに関してその後の無菌接続においてつくり出すことができる。更に、各々のその後の接続はチューブの正確に同じ点でなされ得る。この方法は多数の（2つより多くの）チューブ及び多数のチューブスロットを使用することによつて1つより多くの接合部をつくるのに使用することができる。

チューブを平坦化し次いで一時的にシールされたチューブ端を与える工程は前記'779特許によつては教示されていない。本発明の方法は加熱された切断表面（heated cutting surface）と各チューブの横断面との間の接線的な溶融したシールの保持を必要としない。本発明の方法において接続されるべきチューブは閉じた端部を有し、即ち、チューブはシールされた端部を有し、又は血液バ

ッグ又は透析バッグの如き容器に接続されており又は患者に埋め込まれたカテーテルに接続されており又はいくつかの他の方法においては、チューブ端は外部環境に対して閉じられている。本発明の方法は開放端チューブに対しても実用できるが利点はない。

第1図を参照すると、熱可塑性チューブ20のシールされた端部12は、ブロック17及び18において機械加工された部分スロット13及び14に挿入される。チューブ21のシールされた端部19はブロック17及び18の機械加工された部分スロット15及び16に挿入される。部分スロット13-14及び15-16は第1図においては、それぞれ、内側の向き合っている縁における約1/16インチを除いて、ブロック17及び18の長さ延びている。部分スロットは、各ブロックの内縁に近づくにつれて深さが減少する。ブロック17及び18の上部部分はわかりやすくするため示されていない。チューブは各取付けブロックの2つの部分が閉じられるとき生じる平坦化した状態で示されている。第1図乃至第4図において、チューブ20及び21は血液バッグ10及び11に接続されている。或いは、該チューブの1つは透析バッグに接続されていてもよく、他は患者の腹腔に接続されていてもよい。患者の腹腔に接続されるチューブは他端でシールされた端部を有する代わりにバッグに接続されていてもよい。

ここで第2図を参照すると、2つのブロック17及び18は図において鋼のブレードであるホットカッティング手段34に対して矢印により示された方向に滑らされその結果カッティング手段はチューブ20及び21を溶融し（メルトスルー）そしてそれぞれチューブ20及び21の分離された部分を閉じて密封する溶融した一時的シール37-38及び39-40が存在する。シール37-38及び39-40はホットカッティング手段34の付近においてチューブ20及び21の内壁の相互の溶融により生じる。これらの溶融した一時的シール37、38、39及び40はチューブ20及び21の内側とチューブのすぐ外側の環境との間の空気の交換及び空気中に懸濁した又はチューブもしくは装置表面上の粒子からの汚染を防止する。

第3図を参照すると、ブロック17は、チュー



15

ブ 20 及び 21 と共に部分スロット 13 及び 16 がホットカッティング手段の両側で整列されるようにブロック 18 に対して移動されている。

第 4 図を参照すると、スロット 13 及び 16 並びにチューブ 20 及び 21 は依然として整列した状態にあるブロック 17 及び 18 並びにホットカッティング手段 34 は相互に対して移動せしめられている。接合されるべきチューブ端は相互に押しつけられ (urged together) そして溶融したチューブ端は融合し (fused) それによりチューブ 20 及び 21 は相互に接合した。チューブ 20 及び 21 を保するブロック 17 及び 18 は、それら及びカッティング手段 34 が相互に対して移動せしめられている期間中ばね 52 (第 5 図に示された) により相互に押しつけられた。第 4 図は取付けブロック 17 及び 18 の上部部分又はふた 22 及び 23 も示す。ふた 22 及び 23 はふたが閉じられるときチューブを平坦化する平坦な内表面を有する。ふた 22 及び 23 は、はんだ付け又はねじの如き適当な手段 (示されていない) によつてしっかりと取付けられているハンドル 41 及び 42 を備えている。ハンドル 41 及び 42 はブラケット 24 及び 25 から成り、ブラケット 24 及び 25 にはヒンジ 28 及び 29 によつてラッチ 26 及び 27 が取付けられている。ふたが閉じられるときラッチ 26 及び 27 はブロック 17 及び 18 上のラッチスロット 35 及び 36 に挿入されて該ブロックの区域においてチューブ 20 及び 21 を平坦化するのに十分な圧力を与える。ふた 22 及び 23 はヒンジ 30 及び 31 を經由してブロック 17 及び 18 の底部部分 8 及び 9 に取付けられている。

第 5 図は、スロット 13 及び 16 が整列されている状態のブロック 17 及び 18、並びに溶接がなされそして溶接されたチューブが除去された後それらが占めている位置にある該ブロックを示す。本発明の装置は本明細書に特記したことを除いては米国特許第 4369779 号に開示された無菌ドッキング装置と同様にして操作する。この故に、その特許の関連した部分は引照により本明細書に加入する。ブロックはガイド 45、46 及び 47 上に滑動可能に取付けられて示されている。ブロック 18 の底部部分 9 は、部分 51 の回転運動を許容するようにボルト 53 によつて相互に接続さ

16

れている 2 つの部分 50 及び 51 から成る。それにより、部分 51 は、ブロック及びブロックにより保持されたチューブ (示されていない) がカッティング手段 (わかりやすくするため示されていない) から引き退げられるにつれて、偏々にばね 52 によつてブロック 17 に向けて押しつけられることができる。

第 5 図は、ハンドル 49 の操作及び取付けブロック 17 及び 18 がそれに対して押しつけられているところの止めブロック 48 の操作も示す。この態様の操作は速に述べた第 1 図乃至第 3 図を参照すると共に第 5 図乃至第 7 図を使用することによつて最も良く説明される。操作者は第 1 図に示された如くスロット 13-14 及び 15-16 内にチューブ端を挿入する。ふた 22 及び 23 は閉じられそしてラッチされ、それにより取付けブロックの付近でチューブが平坦化されることを引き起こす。第 6 図に示されたカッティング手段 34 及びブロックヒータ 55 は、カッティング手段 34 が止めブロック 48 と取付けブロック 17 及び 18 との間で該取付けブロック間の空間と整列して位置づけられるように降下させられる。この位置づけは、ハウジングが閉じられるときカッティング手段が正しく位置づけられるように、ブロックヒータ 55 及びカッティング手段 34 を第 7 図に示されたハウジング 56 の上部部分 57 内に固定的に配列せしめそして取付けブロック、止めブロック 48 及び付属のスライドをハウジング 56 の基部部分 58 内に固定的に配列せしめることにより行なわれる。ハウジングの 2 つの区域はヒンジ 59 によつて取付けられる。

カッティング手段を加熱するためのブレードブロックヒータ 55 (第 6 図) が活性化される。ブロック 17 及び 18 は米国特許第 4369779 号に記載された如く相互に嵌合しそして相互に共同動作する。操作者はスライド 45 上でブロック 17 及び 18 を動かすハンドル 49 を押し、それにより第 2 図に示された如く平坦化されたチューブをホットカッティング手段 34 を横切つて動かしそして各チューブの新しく溶融した端部をシールする。ブロック 17 はまず止めブロック 48 につき当り、それによつてブロック 18 が止めブロック 48 にぶつかつて止めるまで動くように 2 つのブロックを十分に係合から外れさせる。ブロック 1



8によるこの更なる運動により第3図に示された如くスロット13及び16を整列させる。操作者はただちにハンドル49を引き退げてハンドル49に接続されているブロック18をそしてブロック間の摩擦によりブロック17も動かす。ブロック及び接合されるべきチューブ端はホットカッティング手段34から遠ざかるように後退する。ブロック18のコーナがブロック48の縁を去るにつれて、ばね52はブロック18の部分51を押しつけてブロック17に向けてボルト53のまわり僅かに回転せしめて、接合されている一時的にシールされたチューブ端にそれらがホットカッティング手段の縁から離れるように滑るにつれて僅かな力が作用されるようにする(第5図参照)。スライド46上の止め54はブロック及びハンドルの運動を終了させる。操作者は接合部を冷却するために約5秒遅延の後接合されたチューブを除去する。

第8図は接合部を形成するために今融合した一時的シール37'及び40'において接合されたチューブ20及び21を示す。第9図において接合部は圧縮されて一時的シールを破り(break)そしてチューブ間の流体連通を与える。

本発明に使用するための適当なカッティング手段は米国特許第4369779号に記載された形態の何れも包含する。カッティング手段は同時係属米国特許出願第395794号に記載の如きホットワイヤ又は熱流体流であることもできる。上記出願の関連ある開示は引照により本明細書に加入する。ホットワイヤが使用される場合には、それは電気抵抗により加熱することができる。ワイヤは十分な強度、剛性及び化学的不活性を有するべきである。

好ましくは、カッティング手段は、外側層として、0.1mm厚さにおける少なくとも約173ワット/m<sup>2</sup>Kの熱伝導度及び0.1mm厚さにおける少なくとも約34×10<sup>4</sup>kPaの引張降伏強度を有する金属の折りたたまれたシート、該折りたたまれた金属のシートの折りたたみの内側に配置された抵抗体、及び該折りたたまれた金属のシートの内側表面と該抵抗体の表面との間の約260°に対して安定である誘導体接着剤の層を具備する加熱要素であり、それにより得られる構造体を相互に接着する。この加熱要素は共通に譲渡されたベニン等(Benin et al)の同時係属米国特許出願第408417号に記

載されそして特許請求の範囲に記載されている。この態様においては金属は好ましくは銅であり、加熱要素は好ましくはステンレス鋼から製造されたエツチングされたフoil抵抗体(etched foil resistor)であり、そして接着剤は好ましくはアクリル接着剤である。加熱要素又はカッティング手段が前記779特許に記載された形態の何れかであるとき、それはその特許に記載された範囲内の厚さを有することができるが、好ましくは厚さが約0.25mm乃至約0.38mmである。

最近使用される血液及び透析バッグ並びにチューブは可撓性(flexibility)、強度及びバスターム滅菌のため可塑化ポリ塩化ビニルからつくられる。一般に、これらの可塑化されたポリ塩化ビニルチューブに対してカッティング手段は約500°F(260°C)乃至750°F(399°C)の温度に加熱されるが、これは大抵の他の熱可塑性チューブに対しても好適である。好ましいカッティング手段、銅ラミネートされた要素は一般には、約600°F(316°C)より高くは加熱されないであろう。カッティング手段は(1)チューブの外側表面のバクテリア又はバクテリア胞子を迅速に(1秒より短い)殺すのに十分な及び(2)チューブを形成する熱可塑性樹脂を迅速に溶融するのに十分な高い温度にあることが好ましい。チューブはそれらの端部でヒートシールされて閉じられ又はバッグに接続される。チューブ及びそれらが接続されているバッグは何れも滅菌されているであろう。約425°F(218°C)より下では、バクテリア及びバクテリア胞子はカッティング手段からの熱により迅速には殺されない。迅速に殺すためのこの温度はカッティング手段からの熱移動の速さに依存する。たとえば、固体金属に対しては、500°F(260°C)の最小温度が遵守されるべきである。約750°F(399°C)より上では、可塑化ポリ塩化ビニル又はポリオレフィン、たとえばポリプロピレンもしくはポリエチレンの如き大抵の重合体はシールを保持するのには余りにも液体となり過ぎ始める。好ましいカッティング手段を使用する場合には、慣用の可塑化ポリ塩化ビニル血液バッグチューブに関する使用に対して約520°F(271°C)は好ましい温度である。他の上限はチューブを形成する樹脂が、それが加熱されたカッティング手段にさらされる時間(約2秒)に劣化し始める温度である。可塑化ポリ塩

20

れたシールを保持することは本発明においては必要ではなくそして実際にこのようなことはカッティング手段がホットワイヤ又は高温流体流であるときは可能ではないことが理解されるべきである。厚さが約0.30mm (12ミル) でそして取付けブロック間の空間に中心に位置したカッティング手段に対して及び約5.5mm (215ミル) の外径のチューブに関しては、ブロック間の空間は約0.38mm (15ミル) 乃至約4.1mm (160ミル) であるべきである。好ましくはブロック間の空間は約0.76mm (30ミル) 乃至2.0mm (80ミル) である。

使用されるチューブは、熱可塑性樹脂が本発明の方法において熱にさらされる時間に劣化し始める温度より少なくとも50°下低い温度で溶融する熱可塑性樹脂から形成されるべきである。接合されるべきチューブは同じ材料から製造することができる。又は相容性樹脂から製造することができる。本明細書に使用された“相容性樹脂”とは2つの材料の融点、重合体劣化又は、弱体化させるかさもなければ単一溶融物相 (single melt phase) の形成及びその後の強い接合部への冷却及び固化を妨害する熱的もしくは他の化学的反應生成物の形成を伴うことなく単一溶融物相を形成するように一緒に流れる稠密な (thick) 粘性溶融物を両材料共操作温度で形成するように十分に近接していることを意味する。たとえば、ポリエチレンはポリエチレン共重合体及びポリプロピレンと相容性である。

本発明の好ましい態様においては、ブロックと  
カッティング手段との間の運動を与える手段、ブ  
ロックを再整列する手段及びブロックを相互に押  
しつける手段は、3つの直交する運動  
(orthogonal motion) を発生する運動を与える  
ためのカム手段である。カム手段は、好ましく  
は、各面 (face) における1つのみぞ及びその周  
圍 (periphery) のまわりの1つのみぞを含む被  
駆動カムシリンダである。取付けブロックの1つ  
はカムの1つの面のみぞ及びカムの周囲のまわ  
りのみぞにカップリングされる。カッティング手段  
はカムの他の面のみぞにカップリングされる。

この態様においては、装置は好ましくは、装置の操作のタイミングを制御するためカムシリンダにカップリングされた制御装置を有する。本発明のこの態様においては、装置は、井筒に隣接さ

れ、そして1982年8月16日に出版された米国特許出願第408418号に開示された自動の無菌の接続装置に類似している。本発明の装置は、本発明の精神を達成するのに必要であるこれらの点において前記出願の装置とは異なることが理解されるべきである。

第10図を参照すると、この態様の説明の目的で選ばれた無菌接続装置は80として一般的に示されそして主構成部品としてハウジング62、ハウジングに枢軸で旋回可能に接続されたカッティング機構64、同じ面に相互に間隔を置いて配置された取付けブロック66、68の対、モータ70により駆動される排気ポンプ70a、モータ74により駆動されるカムシリンダ72及び電子工学的制御ユニット (electronic control unit) 76を含む。カッティング手段は本明細書中に前記した好ましい様式の加熱要素である。開示された特定の態様はそれぞれ、カッティング手段に使用されるバッテリーをチェックするため、及びシステムがいつ用意が整うかを指示するため、及び無菌接続操作を開始するための押しボタン71a、71b及び71cも含む。新たな加熱要素を保持するためのマガジン79及び加熱要素をカッティング機構に供給するための装填-突出しレバ (load-eject lever) 81も示されている。

接合に必要な3つの直交する運動を発生するための機構は第11図に見られ、これはその機構の典型的配置を示す。更に特定のには、それは3つの運動を達成するために3つのカムを含む。示された好ましい態様においては、カムはシリンダ72の異なる面上のみぞ78、80、82である。この装置は3つのカムが位相から決してはずれないことを確実にする。加熱要素85のための加熱要素ホルダ87は一端でハウジング62に枢軸で旋回可能に取付けられそしてその他端でカムみぞ78に係合される。加熱要素85は取付けブロック66、68の間に且つ接合のため該ブロックにおいて並んで保持されたチューブ66a、68aの下に位置づけられる。枢軸で旋回するブロック86が一端でハウジング62にジャーナルされ (journalled) そしてその他端で取付けブロック66にジャーナルされている。その端部に対して中間で取付けブロック66はカムみぞ82に係合される。取付けブロック66は従動節 (follower)

67を介して周囲のカムみぞ80にも係合され、一方取付けブロック68はハウジング62に固定されている。モータ74はカムシリンダ72を回転させる。

加熱要素85はバッテリーに接続された銅のシート間のラミネートされたエツチングされたステンレス鋼ファイラ抵抗体である。使用においては、それは短い加熱サイクル (約6秒) 及びワンショット使用 (新しい加熱要素が各接合に対して使用される) に付される。

開示された装置による無菌接続操作は取付けブロック66及び加熱要素85に関係する3つの直交する運動を利用する。これらは加熱要素85をチューブ66a及び68aを通して上方に持ち上げること、チューブを移行させて接合されるべきチューブを相互に整列させること、最後に、加熱要素を引き退げている間又は引き退げて後チューブを相互に押しつけることである。示された特定の態様においてはチューブは加熱要素が引き退げられている間に相互に押しつけられる。カムシリンダ72は矢印の方向において回転 (第12図) を始めそしてこの回路によりカムみぞ78は加熱要素85をチューブ66a、68aを通して向上きに持ち上げる。加熱要素85がチューブの間に存在している状態で、カムシリンダの連続した回転によりカムみぞ82が取付けブロック66を動かして、チューブ66a、68aを整列する。カムシリンダの連続した回転は周囲のカムみぞ80が加熱要素85が降下するにつれて固定された取付けブロック68に向けて取付けブロック66を押しつけることを引起す。かくして各々一時的にシールされているチューブ66a、68aは相互に押しつけられてそれらの間の無菌接続を形成する。チューブはブロックから除去されそして圧搾されて (squeezed) 一時的シールを破り、それにより2つのチューブ間の流体連通を達成する。

第13図に最も良く示された通り、チューブ取付けブロック66、68は、チューブホルダ基部96、98にヒンジ点93、94で枢軸で旋回可能に取付けられたカバー90、92を含む。完全みぞ86b、68cが取付けブロック66に設けられて接合されるべきチューブを保持しそして取付けブロック68は同様に完全チャネル68

23

68cを備えている。該チャンネルはそれらの向き向っている端部でフレアにされており(flare out)そしてチューブを平坦化するためリップ66d、66e、及び68d、68eを上昇させる。カバー90、92の内側表面は同様な形状である。カバー90、92が閉じられるとき、ラッチ90a、92aはそれぞれの基部96及び98のリップ96a及び98aの上に置かれて(placed over)チューブを平坦化するのに十分な力を生み出す。

加熱要素装填及び突き出しシステム及び制御装置は本発明に対しては必須の要素ではない。適当なシステム及びそれらの操作は米国特許出願第408418号に記載されており、その関連した部分は引照により本明細書に加入する。

第14a図及びb図は本発明の装置の他の態様を示す。この態様においては装置は、バンド形状を有しそして手で保持され、それにより出し入れが困難な場所で使用することを可能とする。説明の目的で選ばれた上記装置は一般に101として示されそして外側構成部品としてハウジング102、それぞれチューブスロット114a、114b及び115a、115bを与える取付けブロック114及び115の対、カバー104及びスイッチ103を含む。

第15図を参照すると、取付けブロック114及び115はU字形チューブスロット114a、114b及び115a、115bを有する外壁114c及び115cを具備する。取付けブロックの前壁111及び112は後壁116及び117と同様に線状に可動である。後壁116及び117に接続されているのはそれぞれリンク仕掛(linkage)118及び119であり、これは後に説明される如くチューブの平坦化を与える。各取付けブロックの前壁及び後壁は内壁の前方部分及び後方部分と一体である。内壁の中央部分113a及び113bはそれぞれ基部138及び139に固定的に取付けられている。各取付けブロックの基部壁及び外壁は、スリーブ135へと延びているブロック133、134の一体部分であるスリーブ135は追加の要素を更に説明するために頂部部分を切取られて示されている。実際には、このスリーブはリンク仕掛118及び119を覆うように延びている。カツテイング手段141は

24

取付けブロックにおける空間の下で整列されそして、アーム126に固定的に取付けられているホルダ140にしっかりとしかし着脱可能に載っている。

5 アーム126は後方に向かって延びておりそしてスリーブ135へと延びる上向きに高くなつた(raised)部分(第16図)を有する。アーム126はカツテイング手段ホルダ140に対して持ち上げ作用を与えるピン127上に乗っているカム表面125を含む。ピン127はアクチュエータタブ128に固定的に取付けられており、これはブロック123に固定的に取付けられている。ブロック123はボールリバーシャフト(ball reverser shaft)124上に乗っているボールリバーサブツシング107に固定的に取付けられて15 いる。DGモータ122は、活性化されるときボールリバーシャフト124に回転運動を付与する。アーム126はアーム129に固定的に取付けられているピン145のまわりに枢軸で旋回する。アクチュエータタブ128の他の側に取付けられた他のピン(示されていない)はアーム129のスロット147を通つて延びている。このピンが右端に動いたときそれはチューブが接続された後チューブの下にアーム129を動かすように作用する。ロッド105(第14b図)が押されるとときそれは新たに接合されたチューブに対してアーム129を持ち上げて接合部を開くのに十分な力を加える。モータ122及びスリーブ135はハウジング102に固定的に取付けられている。20

態様の操作は第14a図及び第14b図、第18図を参照することによつて最も良く理解される。操作者は接合されるべき2つのチューブを取付けブロック114及び115のスロット内に置く。次いで操作者はスイッチ103を前方に押し、スイッチの底部をリンク仕掛け118、119の頂部を横切つて動かせ、それによりチューブを平坦化する。リンク仕掛の平坦化は取付けブロックの前壁111及び112並びに後壁116及び117を定置部分113a及び113bに向けて相互に動かし、それによりチューブを平坦化する。このスイッチの前方への運動はふた104を閉じる作用及び配線及び接点(示されていない)の慣用のシステムを通してモータ122及びカツ

25

テイング手段141への電流を活性化作用もする。ブロック123はアクチュエータ128をそれで支持しながら前方に動く。アクチュエータ128が前方に動くにつれて、アーム126は、ホットカッティング手段141がチューブ153, 154を横切りそしてそれらを通つて、溶融する(メルトスルーする)(第17図参照)ように上昇される。突起155はブロック137のスロット156中へと延びておりそしてカッティング手段がチューブを通つて溶融した直後くさび157に係合し、取付けブロック114は前方に動かされて開口114bを115a従つてその中に含まれたチューブ部分と整列させる。取付けブロック114の前方への運動はハウジング102に固定的に取付けられた止め(示されていない)により終了せしめられる。カッティング手段の前方への運動は、突起130がスロット131の端部に達するとき終了する。

アーム126はその前方への移動を続けて、カッティング手段141をチューブを越えて移動させる。ブレードが接続されるべき2つのチューブを通過した時又は後で、取付けブロック115の部分136は、ブラケット151に嵌め込まれているピン149のまわりに、ばね(示されていない)の作用によつて旋回されて区域152の前方におけるブロック115の部分がブロック114に向けて押しつけられることを起こし、それにより2つのチューブを接合する。操作者は接合部を冷却せしめ次いでロッド105(第14b図)を押してアーム129を上昇せしめそして接合部を開放するように押圧してチューブ間の流体連通を与える。

この態様を構成する作用要素は例示されたバンドモデルにおいて使用することができ又は手持ち式計算器もしくはガンに類似する本発明の装置に使用することができる。これらの構成の各々は、或る種の環境により受け入れ易い特徴を与える。たとえば、ガンモデルは片手操作によりよく適合することができるであろう。

取付けブロックにおいて平坦化されるチューブは、液体をトラップすることができる取付けブロック間の空間を占める小さな部分を有することができる。本発明においてはチューブは、

(1) チューブの縁において内壁が緊密な密封接触

26

(intimate sealing contact) していないように十分にのみ、又は

(2) 内側が完全に緊密な密封接触しているように平坦化することができる。第1の様式においては、取付けブロック間の空間を占めるチューブ中の留残液体は、ホットカッティング手段の通過期間中、平坦化された区域を通つてチューブの丸められた部分へと流れる。この故に、チューブ中の液体はその中に保持されそして強い、閉塞のない(occlusion-free)接合部が生じる:しかしながら、チューブの切株端部(stub ends)は流体密封シールされていなくてもよい。

第2の様式は種々の方法で行なうことができ、その結果チューブの切株端部は流体密封シールされ、それにより完全な封じ込めを与える。1つの態様においては、取付けブロックで平坦化される前に、2つのチューブは取付けブロック間の空間でクランプで平坦化される。この態様においては、すべての流体は無菌接続操作に含まれたチューブの部分から変位される。クランプの使用はチューブが非常に剛性である状況においても有用である。或いは、取付けブロックはこの区域においてチューブを平坦に保持する距離離すことができ、それによつて液体のトラッピングを防止する。たとえば、約5.5mm (215ミル) 外径のチューブでは、ブロック間の間隙は約0.38mm (15ミル)乃至約1.0mm (40ミル)、好ましくは約0.76mm (30ミル)であるべきである。何れの様式の操作においても、ホットカッティング手段はチューブの整列前に引き退げることができる。次いでチューブは整列させることができそしてそれらが接合前に問題となる程冷却することを許容しないという条件下で無菌の接合部を与えることができる。

前記した如きこの完全封じ込め様式においては、接合部を形成するように接続されていない新たに溶融したチューブ端はヘマトロン(Hematron®)装置の使用によつて恒久性にされ得る一時的シールを伴つて現われる。第2図及び第3図を参照すると、チューブ20及び21がホットカッティング要素34によつて溶融(メルトスルー)されそして整列するように移行されるとき、チューブ20のシールされた端部12及びチューブ21のシールされた端部19はカッテ

リング要素 34 に隣接した端部上に一時的シールを有することがわかる。本発明の 2 つの他の特徴の何れかによつてヘマトロン装置の使用は回避することができそして恒久的シールは達成され得る。第 19 図は第 3 図に示され整列に替る整列を例示する。この態様においては、取付けブロックの 1 つは各平坦化されたチューブの中心を通つて走る軸線に平行な中心水平軸線のまわりに 180°回転される。この回転はチューブ 20 及び 21 並びに切株端部 12a 及び 19a をそれぞれ整列させる。ホットカッティング手段 34 が引き退げられた後、チューブ 20 及び 21 は相互に押しつけられ、そして切株端部 12a 及び 19a は同時に相互に押しつけられて接合部を形成する。各冷却された接合部は僅かに圧縮されてチューブの接合された区域間の流体連通を与えることができる。

完全封じ込め様式において恒久的シールを得るためのヘマトロン装置の使用に替る第 2 の方法は、第 20 図及び 21 図により例示される。第 20 図は取付けブロック 160 及び 161 を示し、該取付けブロックはそれぞれそれに機械加工された部分スロット 162, 164, 166 及び 168 並びに 163, 165, 167 及び 169 を有する。各ブロックに 4 つのスロットが存在している以外にはスロットは第 1 図乃至 4 図に示されたスロットと同様である。チューブ 170 のシールされた端部 175 はスロット 164 及び 165 に挿入される。チューブ 171 のシールされた端部 174 はスロット 166 及び 167 に挿入される。各々が両方のシールされた端部（それぞれ 162, 163 及び 176, 177）を有する、チューブ 178 及び 179 の短いピースはスロット 162, 163 及び 168, 169 に挿入される。ホットカッティング手段は上記チューブピースを通過せしめられ、チューブは所望の区域が相互に向き合っている（第 21 図）ように整列され、カッティング手段は除去され、そして溶融した端部は相互に強く押しつけられる。この操作の結果、チューブ 171 のチューブ端 174 及びチューブ 170 のチューブ端 175 がそれぞれシールされたチューブ端 177 及びシールされたチューブ端 162 に接合されて端 174 及 175 の恒久的シールを与える。これらの替りの様式の何れかを使用するとき、好ましくはカム操作式ユニツ

トが利用される。

“シール”とはチューブ端の閉鎖である：

“接統”とは 2 つのチューブを相互に保持する溶接された接合を意味し、“一時的”とはもし操作者がそのように所望するならば、シールは軽い力、即ち 1-2 ポンドで開かれ得るが、そうでない場合はシールは閉じたままであることを意味する。“一時的シール”はピンホールを持つことがある。“流体密封一時的シール”(Fluidtight temporary seal)とはピンホールを持たずそして流体の出入りを許さないことを意味する。“切株端部”とは接合されることになつていないチューブ端である。約 1.0mm (40 ミル) 及び約 2.0mm (80 ミル)、好ましくは約 1.5mm (60 ミル) の間隙の間で閉じられている。即ちピンホールのない一時的シールが、カッティング手段が引き退げられた後に得られ得る。しかしながら、引き退げる前に流体のいくらかが出て行くことがある。

本発明の装置は、チューブのセグメントを含む移送ポートを有する透析溶液容器が患者の腹腔へと開口している埋め込まれたカテーテルから延びているチューブにカップリングされる。連続的な歩行患者対象の腹膜透析のための無菌接続システムの一部を形成することができる。本発明のこの態様においては、患者のチューブ及び/又は移送チューブは保護カバー又はシールされた遠い方の端部を有する入口ポート (entry port) を有することができるが、好ましくは両者はシールされた遠い方の端部を有する。このシステムは腹膜炎の可能性を最小とし、そして抗生物質、静菌剤 (bacteriostat) 又は他の医薬のバッグの如き他の処理バッグが所望により接続されることを許容する。更に、この態様は患者が空の透析溶液バッグを持ち運ぶ必要を排除するという追加の利点を有する。何故ならば、本発明の装置を使用してチューブを溶融 (メルトスルー) しそして患者のチューブ及びバッグチューブの両者をヒートシールすることによつてバッグは無菌的に接続から外され得るからである。この様式においては、第 2 のチューブはチューブスロット内には置かれない。新たに分離されたチューブは冷却せしめられ、次いで所望によりヘマトロン装置の使用によつて恒久的にシールされる。この態様は無菌性を達成するのに使用される現在の努力のかかる過程の必要

をも排除する。

他の態様においては、本発明の装置は2つの血液バッグを接続するための無菌接続システムの一部を形成する。バッグの1つは供血者バッグであり、他は移送バッグであることができる。供血者バッグは血液収集チューブを有するであろうし、場合により移送チューブを有する移送ポートを有することができる。移送バッグは移送チューブ（接続チューブ）を有する。2つのバッグは移送バッグの接続チューブを供血者バッグの移送ポートに接合することによって無菌的に接続することができる。供血者バッグの移送ポートは慣用の入口ポート、たとえば保護カバー及びポートの内側の隔壁を有する入口ポートであることができる。バッグは供血者バッグの血液収集チューブを移送バッグの接続チューブに接合することによって接続することもできる。

血液バッグシステム及びCAPOシステムの両方に対する好ましい態様においては、供血者バッグ及び透析バッグは特に無菌接続に対しては、コネクタなしの且つシールされた遠い方の端部を有する追加のチューブ（ピグテイル）を有する。ここに使用した“コネクタなし”という用語はチューブがダイアフラムを有するプラスチック取付け具、低融点熱可塑性インサート、放射エネルギーにより融合することができるインサート等の如き慣用の取付け具の何れも持っていないことを意味する。チューブはチューブ端を熱溶媒等の使用により相互にシールすることによってのみ製造されるシールされた遠い方の端部を有する。

血液バッグの無菌接続のための本発明のシステムにおいては、システム中にバッグを予め組み込むべき必要は排除される。本明細書中で使用された“血液バッグ”なる表現は供血者（主）バッグ又は付属バッグ（satellite bag）の何れをも集約的に表わしている。本発明により付属バッグは必要に応じて供給者バッグに無菌的に接続することができる。供血者バッグはポリ塩化ビニルの如き湿式滅菌可能な材料から製造することができ、これに対して付属バッグは湿式滅菌できなければならないというのではなくて照射又は酸化エチレン処理の如き乾式滅菌手段によってのみ滅菌され得る材料から製造することができる。たとえば、付属バッグは血小板生存性（platelet viability）を

増加する $O_2$ 透過性ポリエチレンから構成することができる。別法として、付属バッグはポリエチレン共重合体、ポリエチレンラミネート、ポリプロピレン又は供血者バッグを構成している材料と相容性である他の材料から製造することができる。付属バッグは、接続されるべきチューブが相容性材料から製造されている限りは供血者バッグを構成する材料と非相溶性である材料から製造することができる。たとえば、供血者バッグ及びそのチューブはポリ塩化ビニルから製造することができ、これに対して、付属バッグはポリエチレンから製造することができるが、このチューブはポリ塩化ビニルから製造することができそして付属バッグに溶媒溶接する（solvent welded）ことができる。溶媒溶接に対する技術は当業界では良く知られている。補助的処理を無菌的に追加することができ、処理剤を除去するための洗浄は無菌的に行なうことができる。いくらかの実施者は、前もって凍結することなく赤血球を洗浄することによって肝炎の危険を減じることができると考えている。

本発明の無菌接続装置は湿式滅菌された（オートクレーブ処理された）液体をその中に有する無菌のオートクレーブ処理できない液体容器を製造するためのシステムを与えるのに使用することもできる。本システムは米国特許第4223675号に記載されたシステムに類似している；しかしながら、本発明の装置はチューブに取付けられた特定のコネクタを有する必要を排除する。

本発明を用いて、湿式滅菌条件に付されるのには不適當であるが体液の長期貯蔵には特に好適である合成樹脂材料から乾式滅菌されたパッケージを製造することができる。オートクレーブ処理可能な液体は出し入れチューブ（access tube）を備えたオートクレーブ処理可能なデイスベンサ内に入れられ、出し入れチューブは次いでヒートシールにより閉じることができる。デイスベンサパッケージ及び液体は次いでオートクレーブ中で湿式滅菌することができる。デイスベンサパッケージは次に本発明の装置及び方法を使用することによって乾式滅菌された容器に無菌的に接続される。乾式滅菌された容器は、シールされた遠い方の端部を有するコネクタのないチューブを備えることができ、該チューブは特に無菌接続のための



ものである。無菌接続がなされた後、オートクレーブ処理された液体はオートクレーブ処理できない乾式滅菌された容器に移される。所望により2つの容器は本発明の装置を使用して、各容器がシールされた逃い方の端部を有するコネクタのないチューブをもつて残されるように接続チューブを熔融（メルトスルー）しそしてヒートシールするために分離されることができる。他のパッケージはその後の無菌ドッキング操作によりいずれかの容器に接続され得る。オートクレーブ処理可能な液体は凝固防止剤（anticoagulant）であることができそしてオートクレーブ処理可能なディスプレイパッケージはポリ塩化ビニルから構成することができる。オートクレーブ処理できない容器は本発明細書中で前記した材料の如き材料から構成された血液バッグであることができる。

2つの熱可塑性チューブを各チューブの軸線を横断して接合するための本発明の方法は、本発明の装置の前記した特定の態様を使用して行なうことができるが、それに限定するものではない。本明細書で使用された、横断して（transverse）、とは各チューブの軸線を十文字に（crosswise）ということの意味するが、必ずしも該軸線と直角にではない。チューブは水平方向、鉛直方向又は斜めの（diagonal）面において平坦化することができるが、しかしながら、斜めの面は便宜的には、コントローラで操作されるカムシリンダユニットを使用する場合に好ましくそして鋼をラミネートしたカッティング要素は本明細書中に記載されている。

第22図は斜めの面内でチューブを平坦化するように設計されたチューブ取付けブロック180及び182を説明する。チューブ取付けブロック180、182はチューブホルダ基部183、184にヒンジ点190、192で枢軸で旋回可能に取付けられたカバー185、186を含む。スロット183a、183bは取付けブロック180に設けられそしてスロット184a、184bは、接合されるべきチューブを保持するための取付けブロック182に設けられている。内側で向き合っているスロット183a、183b及び184a、184bの端部はそれぞれジョー193及び194である。ジョー193は平坦な表面193a、193bを有し、ジョー194は、各

取付けブロックの上半分及び下半分が閉じられるときチューブを平坦化するための平坦な表面194a、194bを有する。取付けブロック182のカバー186は平坦な表面194a、194bと共同動作するための平坦な表面196a、196bを有する対応するジョー198を有する。カバー185は同様に装備されている（equipped）。ジョーの平坦な表面は水平な平面と約35°の角度である。

カバー185、186の内側表面は平坦である。カバー185、186は、カバーが閉じられてチューブを平坦化するのに十分な力を生じるとき、基部183、184のローラ183d、184dの上をおおって嵌まり込む（fit over）それぞれ、枢軸で旋回するカム部分185c、186cを有する。枢軸で旋回するカム部分186cはピボットヒンジ（pivot hinge）188に挿入されたばねワッシャ（示されていない）により生じた摩擦によりそのピボットのまわりの上の位置（up-position）に保持される。枢軸旋回カム部分185cは同様な形状である。取り付けブロックの閉が始まりそしてカバーの平坦化ジョーがチューブに接触するとき、カバー185、186はもはや、自由に枢軸旋回せず、その結果、カム部分185c、186cが枢軸で旋回し始めそして基部183、184のローラ183d、184dに係合し始める。枢軸旋回カム表面185d、186dがローラに係合するにつれて、それらはチューブに対してカバージョーを引き下げて、チューブを下部ジョー193、194に対して平坦化せしめる。カム部分185c、186cが十分に枢軸で旋回されるとき、チューブは完全に平坦化され、そしてローラは十分に係合されて取付けブロック180、182を閉に保持する。

カッティング手段はチューブを平坦化している面にかかわりなく、該平坦化したチューブを横断方向に通過せしめられる（urged through）ことができる。本発明の方法を使用して、“熔融（メルトスルー）する”（melting through）ステップから生じそして接続されることになつていないチューブ端は好ましくは一時的に流体密封シールされ、それによりそれらを閉じて（shut）クランプする必要又は閉じた切株チューブ端をそれらに接続する必要を排除する。その後恒久的シールは

ヘマトロン装置の使用によつて又は整列のための移行の代わりに取付けブロックの1つの180°回転によつて得られる。

本発明の方法においては、接合されたチューブの内側の閉塞 (occlusion) は排除されそしてその後の接続はチューブ上の同じ位置でなされる。後者の特徴は本発明の他の観点を与える。CAPD患者は、スパイク (投与セット) を有するポリ塩化ビニルチューブが取付けられている外側チタンコネクタを有する外科的に埋め込まれたシリラスチックカテーテル (silastic catheter) を有する。ポリ塩化ビニルチューブは1ヶ月に約1回取替えることが必要である。この取替えは腹膜の有力な感染源を与える。

本発明においては、チタンコネクタは、適当なプラスチック取付け部品 202、203によつてシリラスチックカテーテル 205 及びポリ塩化ビニルチューブ 207 に接続されているポリエステル、ポリウレタン又はポリプロピレンの如き熱可塑性樹脂から製造された再溶接可能なコネクタ 200 (第24図参照)、であるチューブにより代替することができる。投与セットの取替えは本発明の方法を使用することによつて行なつて新らしい投与セットを接続することができる。第23図を参照すると、接続前の新らしいセットは選ばれた熱可塑性樹脂のシールされたチューブを接続する取付け部品を有する端部 209 を有し、次いでシリラスチックカテーテルに取付けられた再溶接可能なコネクタの部分 211 に無菌的に接続される。本発明の方法を用いて、カテーテルは、埋め込まれているとき、熱的にシールされたその再溶接可能なコネクタ端部を有することができ、そして投与セットは本発明を利用することによつて接続することができる。

本発明の装置及び方法は、たとえば間欠腹膜透析 (IPD)、連続サイクル腹膜透析 (CCPD) の如き他の腹膜透析治療においても有用であり、そして腹膜を使用する他の治療は尿排泄 (urinary drainage) おいて有利に使用することができ、そして無菌の医薬供給体 (medical supplies) の製造及他の無菌のパッケージングプロセスにおいて使用することができる。IPDは、透析 (dialysate) を濃縮物から調製し、次いで所定の期間にわたり流入時間及び滞留時間の機械制御に

より患者に送り出されるようになっていく機械自動化腹膜透析である。CCPDは腹膜流体の交換を夜間に自動的に行ないそして腹部は昼間は一杯であるようにした機械自動化腹膜透析である。

慣用の尿排泄においては、身体に導入された泌尿器カテーテル (in-dwelling urinary catheter) は膀胱/尿道に置かれて一時的解剖学的又は生理学的尿閉塞症 (urinary obstruction) を緩和し、泌尿器科手術 (urological surgery) を促進し又は重い病状の患者の尿排出量の正確な測定を可能とする。カテーテルは排泄チューブに接続され、該排泄チューブは尿排泄バッグに接続され、該バッグは排泄のため典型的には1日に3回接近される (accessed)。

尿路感染は現在の尿排出過程に関連した大きな危険でありそして無菌の接近 (access) に対する強い要求がある。本発明の装置はその要求を満足させる。本発明の装置は適当な使い捨て用品とともに使用されるときバッグ除去又は取替え及び洗浄 (irrigation) のための無菌の接近に対して使用することができ、この使用に対する排出システム (drainage system) は、低コスト使い捨て排出バッグに接続される排出チューブ (drain tube) に接続されたフォレイ (Foley) カテーテル、特に無菌接続のためのコネクタのないチューブを有しそしてシールされた遠い方の端部を有する追加の使い捨て可能な排出バッグ；同様にシールされた遠い方の端部を有すると共にコネクタのないチューブを有する洗浄バッグ及びシリンジ；及び無菌の接続装置から成る。1日に3回バッグを排出する代わりに、使用済み排出バッグ (used drainage bag) を無菌的に接続から外すことができ、そして新らしいバッグを1日3回無菌的に接続することができる。この態様に対しては、本発明の装置は完全封じ込め様式 (total containment mode) で使用されるであろう。

本発明の装置を有利に使用することができる他の無菌パッケージングの1つの例は無菌のミルク及びフルーツジュースのパッケージングである。最近の商業製造においては、内容物及びパッケージは別々に無菌化され、次いで無菌パッケージシステムにおいて一緒にされる。パッケージは飲用ストローも含む。パッケージを開きそしてそれに組込まれた飲用ストローを使用する際に消費者は

35

困難に出会った。

本発明の装置を使用すると、容器は飲用ストローとしての出入口（チューブ）を有するポリエチレンバッグであることができる。パッケージング操作期間中、ストローは本発明の装置により無菌的に一時的にシールすることができる。パッケージは、無菌の一時的シールを開くように強制するために指圧を加えることによって飲むために開けることができる。

本発明を下記実施例により更に説明する。特記しない限りすべての温度は摂氏度であり、すべての百分率は容量による。

#### 実施例

使用された装置は第10図乃至第12図に関して本明細書に記載した如きカム操作式装置であり、そして各々約1-1/8インチ（2.86cm）×1.5インチ（3.81cm）×0.75インチ（1.9cm）でありそして各々それらが開けられ得るように半分にしてヒンジで取付けられたステンレス鋼チューブ取付けブロックの対を有する。各取付けブロックの底部半分において、溶接されるべきチューブを保持するための2つのスロットがあり、2つのスロットは中心から中心まで0.31インチ（0.79cm）離れており、そして0.21インチ（0.5cm）巾及び0.21インチ（0.53cm）深さである。各取付けブロックの隣接端部にありそしてスロットから0.05インチ（0.13cm）離れて配置されているのは、丸いチューブ軸線に関して対称に各チューブを平坦化するための0.06インチ（0.15cm）幅のジョーであった。隣接取付けブロック上のこれらのジョーの対向している面は約0.05インチ（0.13cm）離れていた。各取付けブロックの上部半分は、枢軸で旋回して下部半分に出会うとき開いたチューブスロットの上のカバーを形成する平坦な表面に隣接した、合致する0.06インチ（0.15cm）幅の平坦化ジョーを有していた。

1つの取付けブロックは定置されていたが、他は2つの直交する（orthogonal）方向に枢軸で旋回可能に運動することができた。ラミネートされた溶接ウェファア（カッティング手段）、0.50インチ（1.27cm）高さ及び1.35インチ（3.43cm）長さ及び0.012インチ（0.03cm）厚さは取付けブロック間の0.05インチ（0.13cm）間隙において中心に置かれた0.012インチ（0.03cm）寸法を有す

36

るチューブスロットの下に枢軸で旋回可能に保持された。ウェファアは3つの縁にしつかりと支持されていた。電気的接点がウェファアの1つの面に露出された抵抗体接触パッドに係合していた。ウェファアは一定の1.35アンペアDC源により加熱された。

なされた各接合に対しては、215ミル（5.5mm）外径及び32ミル（0.81mm）厚さの壁を有する可塑化ポリ塩化ビニルの2つの区域がスロット中へ押圧された。取付けブロックを閉じ、それによって各チューブをジョーの区域において平坦化した。ウェファアを活性化した。その温度が約271°（520°F）（約5-8秒後）に達したとき、ウェファアは約0.4インチ（1.02cm）上に枢軸で旋回（ピボット）されて、同時にその間電流はウェファアにパワーを与え続けながら、両平坦化したチューブを溶融（メルトスルー）した。次いで可動ブロックが約0.31インチ（0.79cm）枢軸で旋回して移行されて接合されるべきチューブを整列する。次いでウェファアは、可動ブロックが約0.35インチ（0.89cm）固定されたホルダの方に向かって枢軸で旋回して移行されて接合されるべき溶融したチューブ端を相互に圧搾すると同時に枢軸で旋回して降下せしめられた。それが降下した位置に到達したときウェファア電流を止めた。ウェファアを上昇するための、及び、可動ブロックが接合されるべき端部を整列するため及び端部を相互に圧搾しながらウェファアがその降下した位置に戻るための時間は約3.0秒であった。次いで接合されたチューブ端は、それらがホルダから除去される前に少なくとも約5秒冷却せしめられた。次いで平坦なチューブ接合部を指の間で接合部を手で圧搾することによりはじき出した（popped）。

ウェファアを各接合部に対して取替えた。接合したチューブは張力をかけて引張られるときそれらのもとの強度の約70%を有しそして漏洩しなかった。

前記した装置及び方法を使用して、20の接合部をつくった。前進スロット（forward slots）に使用されチューブは長さが12インチ（30.5cm）であり、そしてバクテリア増殖のための栄養溶液で約60%満たされていた。チューブはヘマトロン装置でヒートシールすることによって両端で閉じそして内側は無菌であった。各チューブの外側をバ

チルスサーキュランス (*Bacillus circulans*) の胞子で被覆した。後方スロットに使用されたチューブの17個は6インチ (15.2cm) 長さであり栄養溶液を半分満たしており (half full of)、両端でヒートシールされそして内側は無菌であつた。他の3つのチューブは12インチ (30.5cm) 長さであり、60%満たされ、他は同じであつた。後方スロットに使用されるチューブのどれもバクテリアで被覆した。

各接合に対して、チューブを同じ方法で取付けブロック内に置いた。各接合に対して2つのチューブの各々を、空気を含有するチューブの端部が右にある (取付けブロックが第22図に示された方位に同様に位置づけられた) ように方向づけられた。チューブを、切断部位 (site of severance) が後方チューブの右端から約3.5インチ (8.9cm) であり、前方チューブの右端から4.5インチ (11.4cm) であるように位置づけた。各チューブにおけるウェブアーの路に液体のカラムがあつた。左取付けブロックを先ず閉じ次いで右取付けブロックを閉じた。これにより溶接部位において内側初期圧力約2psigが得られた。

接合を形成した後、それらを圧搾して溶接部においてチューブを平坦に保持する一時的シールを破り、それによつて各接合部に対して2つのチューブ間の流体連通を与えた。接合したチューブを次いで35°で4日インキュベートした。そのようにインキュベートした接合されたチューブのすべては、その内側がバクテリアによつて汚染されている証拠を示さなかつた。バクテリアの存在は、もし存在するとすれば増殖培地中に存在しそしてバクテリアが存在するときの色の変化を示すインディケータにより示された。

#### 図面の簡単な説明

第1図は接合されるべき2つのチューブを出発位置に保持するのに使用される取付けブロックの平面図である。第2図はホットカッティング手段により分離されている2つのチューブの平面図である。第3図は相互に対向して再位置づけされており、そして整列されている2つのチューブの平面図である。第4図は取付けブロック、カッティング手段及び溶接されたチューブの斜視図である。第5図はガイドに滑動可能に取付けられた取付けブロックの斜視図である。第6図はガイドに

滑動可能に取付けられた取付けブロック及びブロックヒータを有するカッティング手段の斜視図である。

第7図はハウジング内に固定して配列された取付けブロックの斜視図である。第8図はまだ一時的シールを有する溶接されたチューブの斜視図である。第9図は一時的シールが破られた溶接されたチューブの斜視図である。第5図乃至第7図は本発明の1つの態様に属する。第10図は本発明の自動無菌接続装置の等角図である。第11図は第10図の無菌接続装置の取付けブロック及びカッティング手段を動かすのに使用される被駆動カムの部分切り取り等角図である。第12図は第11図の線12-12における断面図である。第13図は第10図の装置に使用される取付けブロックの等角図である。第14a図及び第14b図は本発明の装置の他の態様の平面図及び側面図である。第15図は第14図の装置の斜視図である。第16図はアーム126及び129の詳細を示す斜視図である。第17図は2つのチューブがホットカッティング手段により切断されている状態でのアーム126の平面図である。第18図はブロック137の部分の平面図である。第19図は左ブロックが180°回転されている取付けブロックの平面図である。第20図及び第21図は各々4つのスロットを有する取付けブロックの平面図である。第22図は取付けブロックの他の態様の斜視図である。第23図及び第24図はシラスティックカテーテルのための再溶接可能なコネクタの断面図である。

図において、10、11……血液バッグ、13、14、15、16……取付けブロックの部分スロット、17、18……取付けブロック、20、21……熱可塑性チューブ、34……ホットカッティング手段、45、46、47……ガイド、48……止めブロック、52……ばね、55……ブロックヒータ、56……ハウジング、60……無菌接続装置、62……ハウジング、64……カッティング機構、66、68……取付けブロック、72……カムシリンダ、85……加熱要素、102……ハウジング、114、115……取付けブロック、114a、114b、115a、115b……チューブスロット、103……スイッチ、104……カバー、126……ア

30

40

ム、129……アーム、160, 161……取付けブロック、162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169……部分スロット、170, 171……チューブ、180, 18

2……取付けブロック、183 a, 183 b, 184 a, 184 b……スロット、185, 186……カバー、185 c, 186 c……カム部分である。

FIG. 1

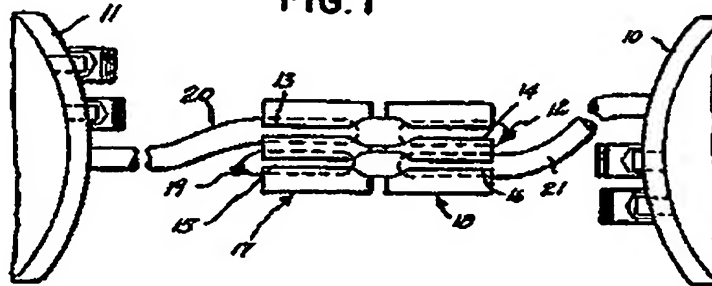


FIG. 2

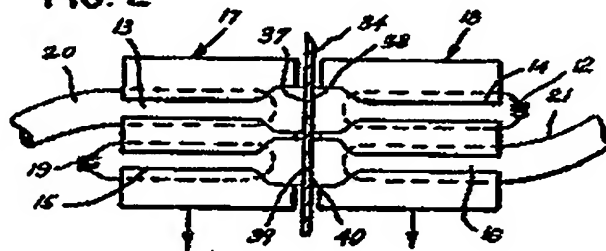


FIG. 3

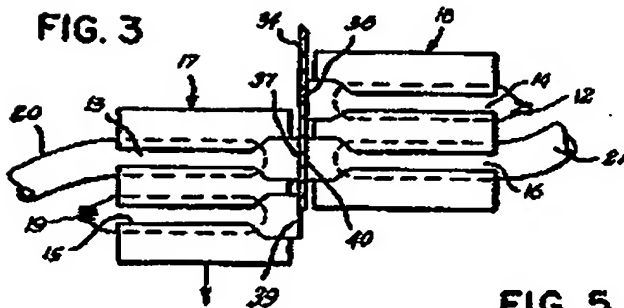


FIG. 5

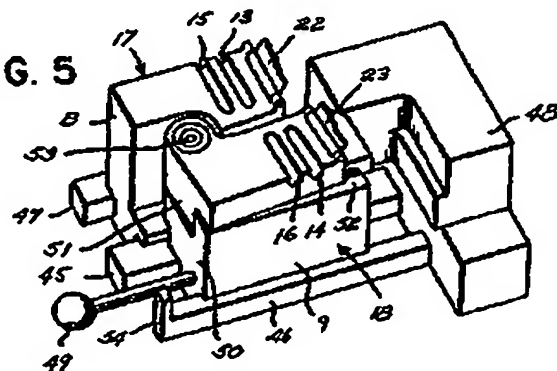


FIG. 4

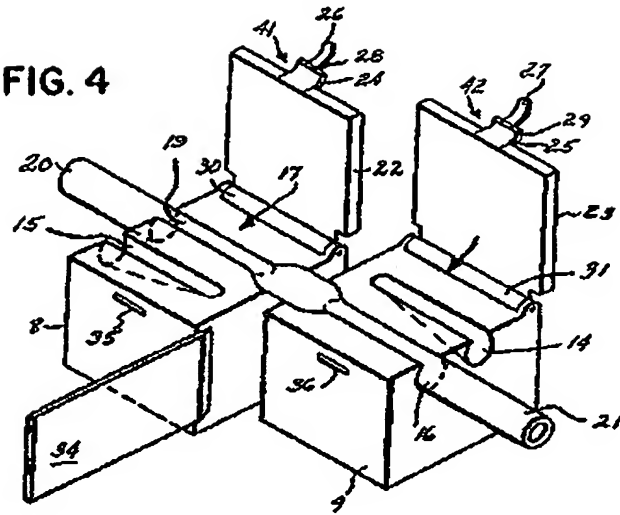


FIG. 6

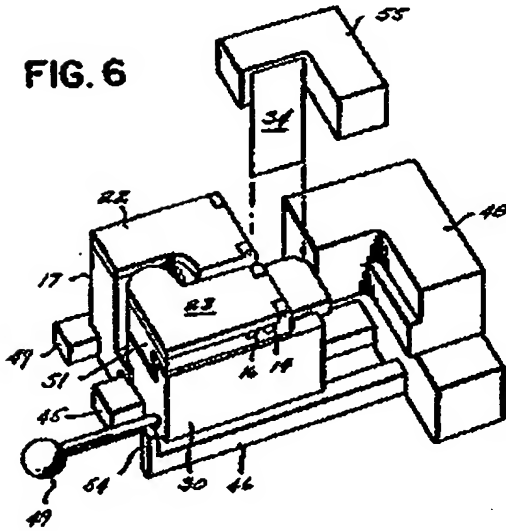


FIG. 7

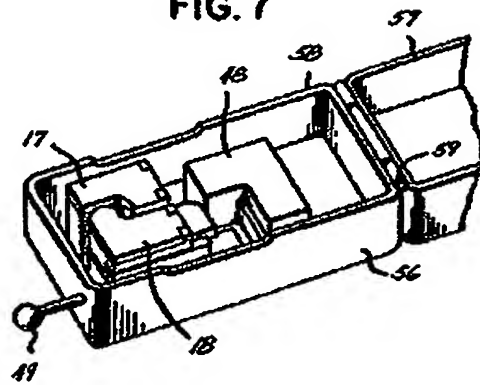


FIG. 8

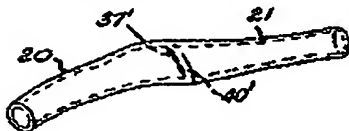


FIG. 9

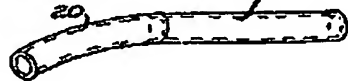


FIG. 11

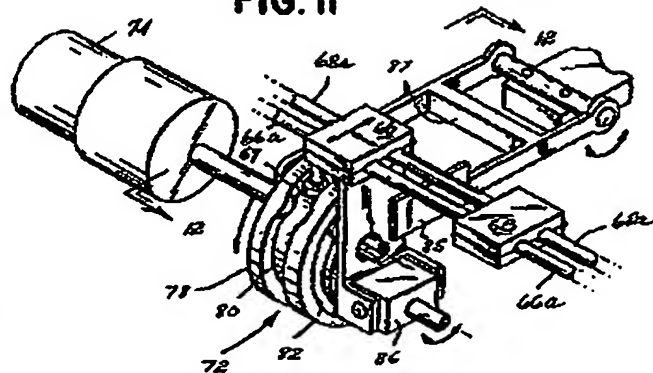


FIG. 10

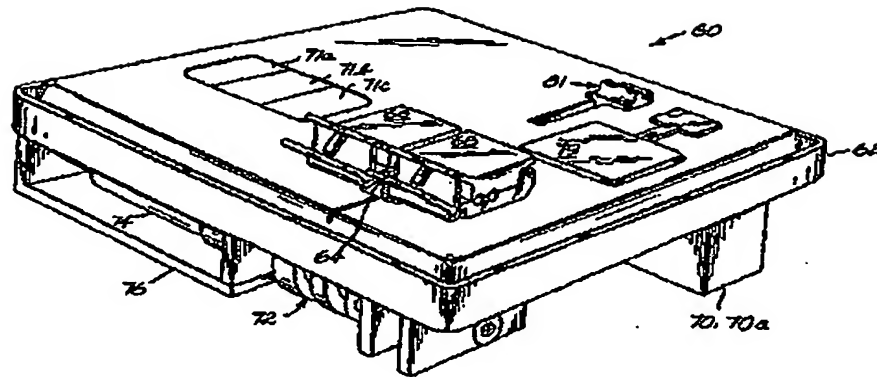


FIG. 12

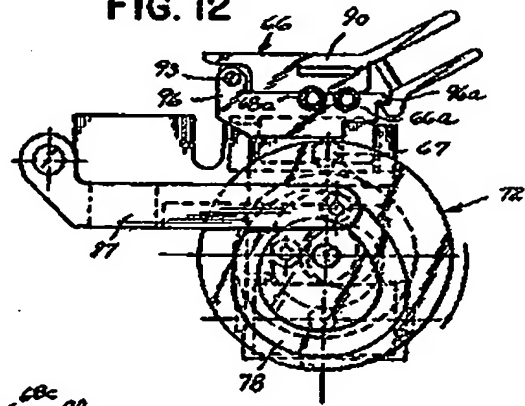
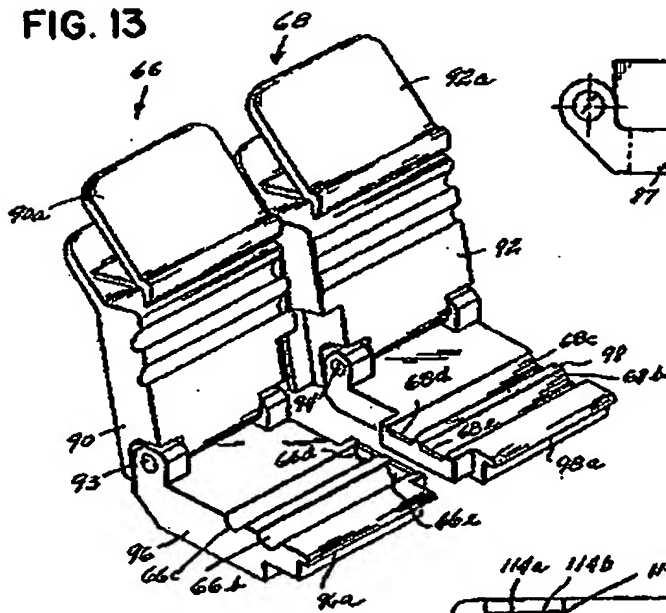


FIG. 13





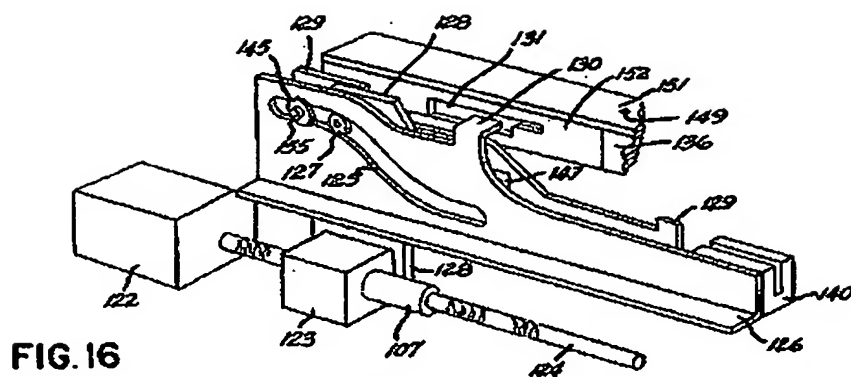


FIG. 16

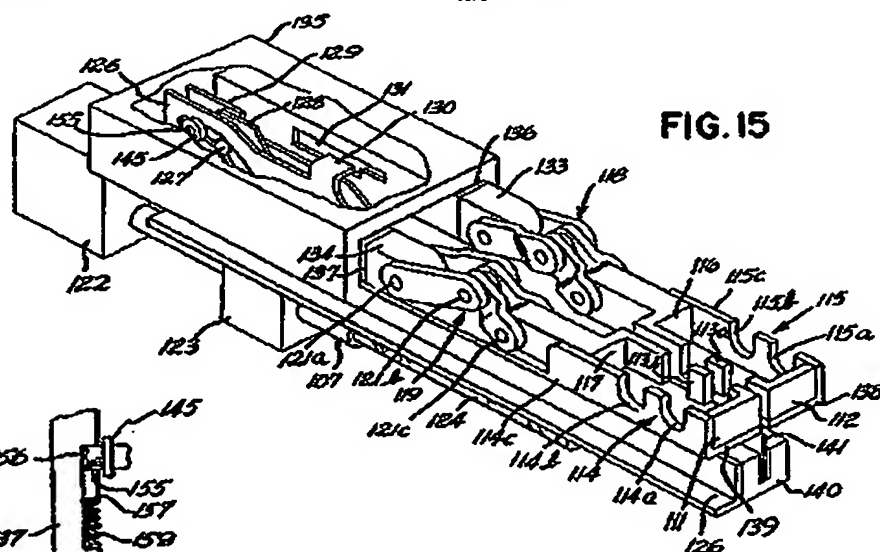


FIG. 15

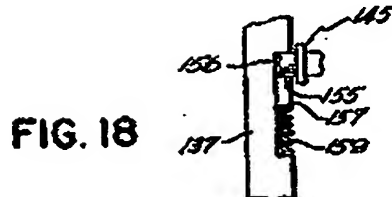


FIG. 18

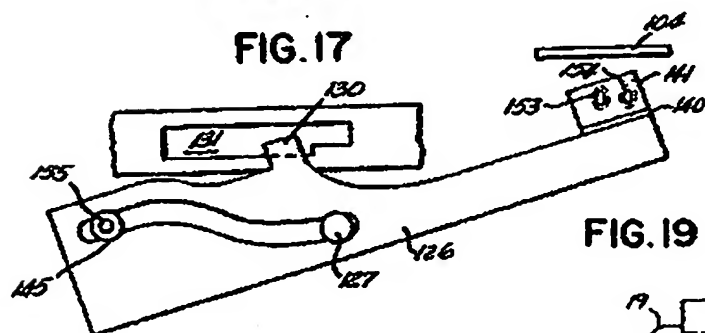


FIG. 17

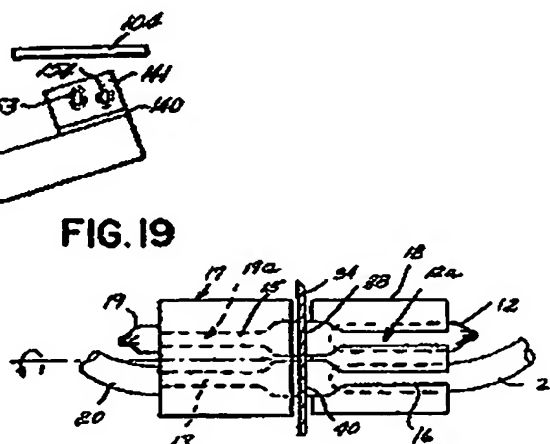


FIG. 19

FIG. 20

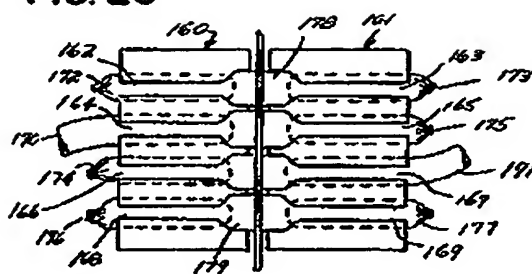


FIG. 21

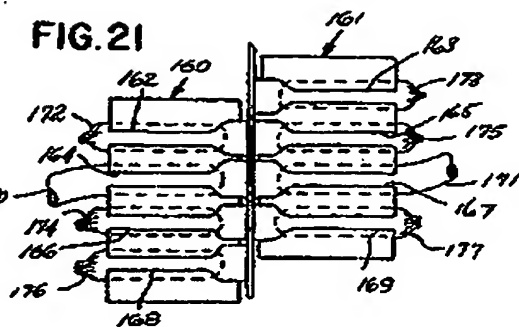


FIG. 22

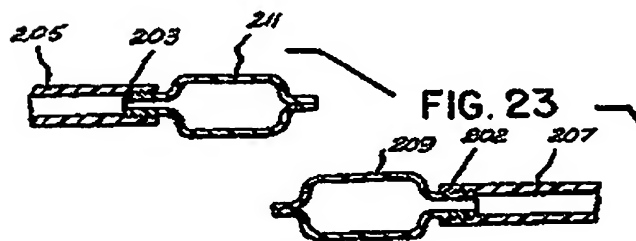
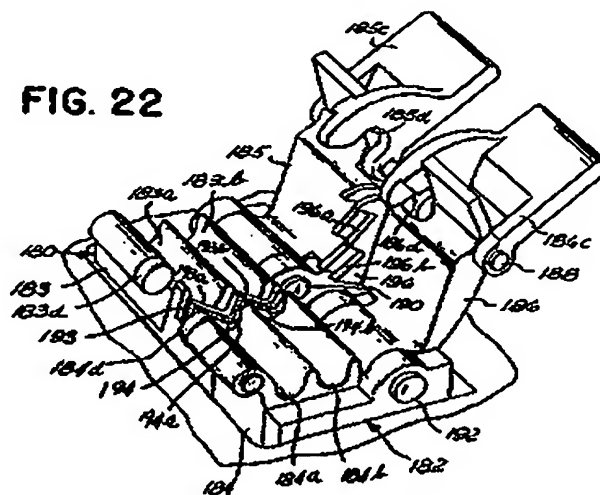


FIG. 24

